

Observation des vaisseaux de la rétine par ophtalmoscopie par optique adaptative

Michel Paques¹, Chiara Eandi¹, Florence Rossant², José-Alain Sahel¹,
Marthe Laguarrigue², Serge Meimon³, Kate Grieve¹

La relation exponentielle entre le diamètre des vaisseaux et leur conductance (loi de Poiseuille) souligne l'importance d'une mesure de haute précision des diamètres vasculaires. L'avènement de l'imagerie par tomographie par cohérence optique (OCT) dans les années 1990, puis de l'ophtalmoscopie par optique adaptative (OOA) dans les années 2000, a rendu directement observables les structures microscopiques de la rétine. L'OA consiste à corriger en temps réels les aberrations optiques avec un miroir déformable, permettant dans le cas de l'ophtalmoscopie d'atteindre la limite théorique de résolution (dictée par les lois de la physique). Avec l'avènement de l'OA, non seulement une mesure précise des diamètres vasculaires est devenue possible, mais également l'observation de la paroi du vaisseau lui-même.

La caméra rtx1 est le seul système d'imagerie à optique adaptative (OA) marqué CE. Elle utilise une source de lumière LED de 850nm pour acquérir des images ayant une résolution de 1,6 µm sur une zone de 4 x 4°. Sur les images OA, la paroi artérielle apparaît sous la forme d'une mince bande grisâtre des 2 côtés de la colonne sombre de globules rouges (figure 1). L'ophtalmoscopie par OA (OOA) nous a offert pour la première fois la possibilité de mesurer le rapport paroi-lumière (Wall to Lumen Ratio [WLR]) *in vivo* [1]. Le WLR normal des artérioles est de 0,25 à 0,27.

Le vieillissement artériel et l'hypertension artérielle (HTA) affectent la structure des petites artères. Les lésions détectables les plus courantes au cours du vieillissement et de la rétinopathie hypertensive sont l'épaisseur pariétale accrue et des lésions focales telles que le rétrécissement artériolaire et le croisement artérioveineux pathologique (AVN - arteriovenous nicking). Les vaisseaux rétiens ont des fonctions similaires aux vaisseaux cérébraux, partageant de nombreuses caractéristiques fonctionnelles et pathologiques, de sorte que l'imagerie des vaisseaux rétiens peut trouver des applications dans les maladies du cerveau. Plusieurs études épidémiologiques à grande échelle ont révélé que la gravité et/ou l'incidence de ces signes étaient en corrélation avec des lésions cérébrales. La microvasculopathie hypertensive jouerait également un rôle dans la maladie d'Alzheimer.

L'analyse automatique de grands ensembles de données

OA nécessite le développement d'algorithmes de traitement d'images dédiés, afin de réaliser la segmentation des structures d'intérêt et d'extraire des biomarqueurs morphométriques. Ces images sont enregistrées et moyennées pour augmenter le rapport signal sur bruit. Un ensemble de mesures morphométriques est calculé à partir de la segmentation automatisée (développée en particulier par Florence Rossant), telles que le diamètre de la lumière, l'épaisseur pariétale et le WLR. Avec les logiciels automatisés permettant le mosaïquage de grands champs, il est facile de naviguer facilement dans l'arbre vasculaire.

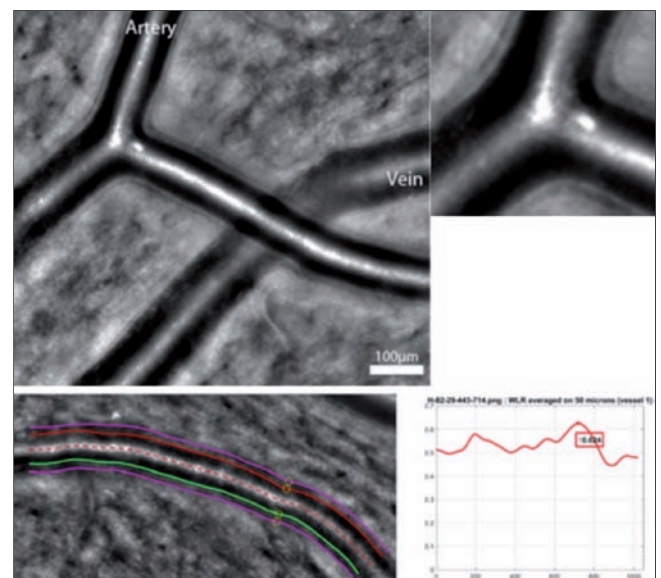


Figure 1. Exemples d'imagerie pariétale avec le rtx1. En bas, exemples de segmentation de la paroi avec le morphogramme correspondant.

1. CHNO des Quinze-Vingts, Paris 2. Institut Supérieur d'Electronique de Paris 3. Office National d'Études et de Recherche Aérospatiale, Chatillon

Épaississement pariétal

Le WLR des artéριοles est un indicateur fondamental de l'effet de l'HTA sur les petits vaisseaux. Jusqu'à l'avènement de l'OA, il n'existait pas de méthode de routine *in vivo* pour le mesurer. Plusieurs équipes ont montré que le WLR mesuré avec l'OA correspondait bien à la pression artérielle (figure 2) [1-2]. Le vieillissement augmente également le WLR mais dans une moindre mesure.

La mesure du WLR apparaît donc comme un outil intéressant pour la gestion de l'HTA. Comme les modifications du WLR se produisent en quelques semaines, il est plutôt immunisé contre les variations aiguës (« hypertension masquée ») de la pression artérielle. Par conséquent, il est possible que le WLR résulte de l'effet cumulatif de plusieurs semaines de pression artérielle et puisse donc être évalué en tant qu'intégrateur de la pression artérielle antérieure. Après l'introduction d'un traitement antihypertenseur, une augmentation significative du diamètre interne est observée, entraînant une diminution du WLR.

La géométrie d'un arbre artériel participe à son efficacité énergétique. Sur la base du principe d'optimisation énergétique, les lois de Murray stipulent que pour satisfaire aux exigences contradictoires en matière de réduction du stress au cisaillement et du volume sanguin, il existe une relation cubique entre les diamètres du parent (P) et du vaisseau fille au niveau des bifurcations artérielles (D1 et D2). En conséquence, dans une bifurcation symétrique, il existe un facteur homothétique de 0,79. Le coefficient de jonction (résolution de X avec $Px = D1x + D2x$,

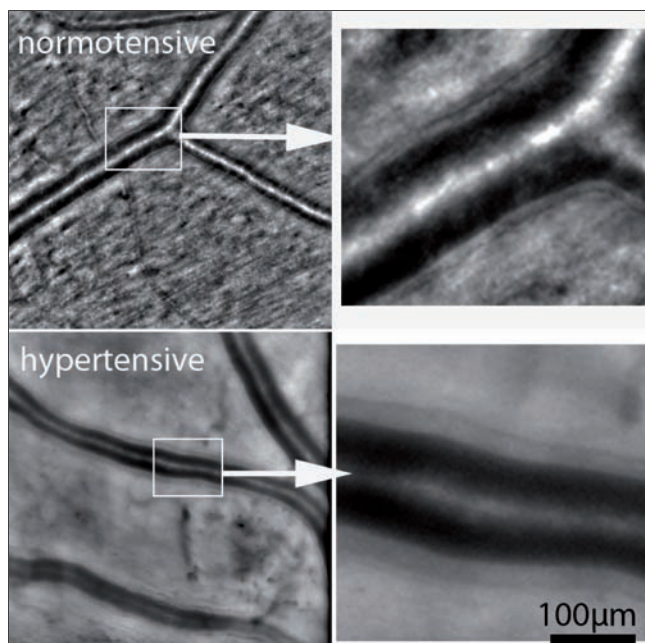


Figure 2. Comparaison de l'épaisseur de la paroi entre un sujet normotendu (rangée du haut) et un sujet hypertendu.

pour laquelle la valeur attendue est 3) est un moyen pratique de quantifier la conformation d'un réseau microvasculaire en fonction des lois de Murray. Dans la rétine, les différences d'optimalité sont associées aux maladies cardiovasculaires et au diabète. Cette approche est prometteuse, car elle permet d'identifier les modifications subtiles de l'homéostasie vasculaire à un stade précoce.

Lésions focales : rétrécissements artériolaires, croisements artérioveineux

Malgré leur importance clinique, les mécanismes des croisements artérioveineux pathologiques ont reçu une attention limitée. Les études histologiques n'ont pas mis en évidence de compression artérioveineuse, tout en signalant des modifications périvasculaires telles que la prolifération gliale, l'œdème glial ou les dépôts extracellulaires, mais cela n'a pas été validé cliniquement.

Nous avons montré que les AVN ne sont probablement pas dus à un épaississement pariétal, car le WLR ne diffère pas entre les croisements normaux et pathologiques [1]. Afin de mieux comprendre les mécanismes d'AVN, un accès optique à l'interface artérioveineuse est nécessaire. Nous avons pu identifier des cas de remodelage veineux focal survenant lorsqu'une artère et une veine étaient proches mais ne se chevauchaient pas, ce qui présente un intérêt car ils permettent une observation directe de l'interface artérioveineuse. Cela a montré que les veines proches des artéριοles, mais sans contact artérioveineux détectable, pouvaient subir des modifications phénotypiques identiques aux croisements pathologiques (figure 3) [3]. Ces résultats suggèrent que les croisements pathologiques sont dus à une interaction indirecte entre artères et veines médiée par l'environnement para-artériolaire.

L'histoire naturelle et les mécanismes des rétrécissements artériels focaux n'ont pas encore été déterminés. Théoriquement, les rétrécissements artériels focaux peuvent être dus à un épaississement pariétal ou à une vasoconstriction focale. Dans tous les cas de rétrécissement

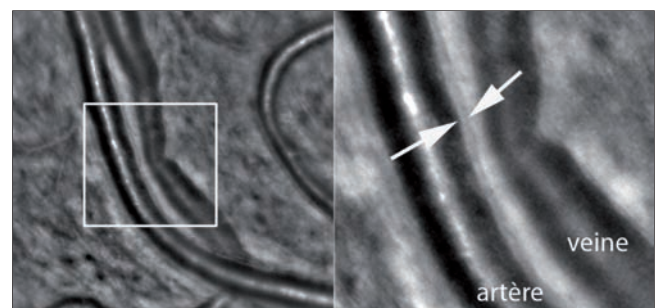


Figure 3. Image OA d'une interface artérioveineuse. Noter l'absence de contact de la lumière veineuse avec la paroi artériolaire (entre les flèches).

Dossier

artériel focal examinés par l'OOA, la paroi n'était pas épaissie. De plus, nous avons observé des cas de réversibilité du rétrécissement artériel focal [Paques, données personnelles]. Cela suggère fortement que la vasoconstriction chronique est la cause du rétrécissement artériel focal. La présence d'un rétrécissement artériel focal peut donc être un indicateur de dérégulation du tonus microvasculaire.

Rétinopathie diabétique

Une documentation extrêmement détaillée sur les caractéristiques microscopiques de la rétinopathie diabétique (RD), telles que les microanévrismes (figure 4) et les exsudats secs, peut être obtenue par l'OOA. La contribution spécifique de l'imagerie haute résolution à la connaissance de ces caractéristiques est prometteuse : par exemple, l'OOA peut mieux documenter le renouvellement de ces lésions et donc l'évolution à court terme de la RD.

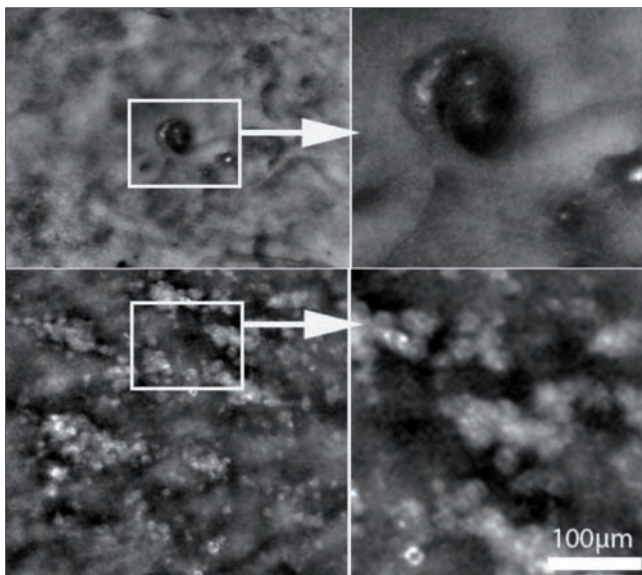


Figure 4. Exemple de microanévrisme (rangée du haut) et d'exsudats secs imagés par OOA. Noter la visibilité du mur du microanévrisme.

Perspectives

La plupart des médecins ne peuvent que rêver de l'imagerie extrêmement précise que nous, ophtalmologistes, pouvons réaliser de manière routinière. Les marges de progression des applications médicales de l'AAO sont importantes. Le niveau technologique actuel de robustesse permet désormais l'intégration de l'OA dans les essais pharmacologiques, en particulier dans l'HTA, le diabète et la sclérose en plaques. Des études épidémiologiques à grande échelle sont également possibles.

Plusieurs facteurs tels que la complexité technique, les coûts, les schémas d'interprétation et l'intégration dans

la gestion médicale des patients doivent encore être améliorés pour développer son utilisation dans les centres non ophtalmologiques et dans la pratique médicale en général. Ces sujets font l'objet d'un effort multidisciplinaire de physiciens, d'informaticiens et d'ophtalmologistes. Acquérir plus d'expérience clinique, utiliser des métriques précises et créer de grandes bases de données normatives amélioreront l'interprétation des images et aideront à mettre en place des systèmes de formation, des procédures standard et des biomarqueurs plus adéquats pour les essais. Les essais dans des domaines de la santé autres que l'ophtalmologie seront facilités grâce à l'utilisation d'instruments conviviaux, automatisés et non mydriatiques. Les essais cliniques reposent de plus en plus sur des biomarqueurs d'imagerie. L'imagerie de haute précision réduit l'écart-type des mesures morphométriques. Des biomarqueurs plus précis permettent des résultats plus précoces avec moins de patients et sont donc éthiquement et financièrement nécessaires.

Acknowledgements. Jonathan Benesty, Celine Chaumette, Marie-Hélène Errera, Céline Faure, Xavier Girerd, Elena Gofas, Edouard Koch, Chahira Miloudi, Valérie Sarda, Iyed Trimèche ainsi que les patients inclus dans les différentes études.

Ce travail a bénéficié du soutien de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Contrat d'Interface 2011), de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-12-TECS-0015-03, LabEx LIFE-SENSES ANR-10-LABX-65, ANR-11-IDEX-0004-02), de la Foundation Fighting Blindness (C-CL-0912-0600-INSERM01, C-GE-0912-0601-INSERM02).

Références bibliographiques

- [1] Koch E, Rosenbaum D, Brolly A *et al.* Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J. Hypertens.* 2014;32(4):890-8.
- [2] Lermé N, Rossant F, Bloch I *et al.* A fully automatic method for segmenting retinal artery walls in adaptive optics images. *Pattern Recognit Lett.* 2016;72(3):72-81. Special Issue on ICPR 2014 Awarded Papers. doi:10.1016/j.patrec.2015.10.011
- [3] Paques M, Brolly A, Benesty J *et al.* Venous Nicking Without Arteriovenous Contact: The Role of the Arteriolar Microenvironment in Arteriovenous Nickings. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(8):947-50.

Pour en savoir plus

Errera M-H, Coisy S, Fardeau C *et al.* Retinal vasculitis imaging by adaptive optics. *Ophthalmology.* 2014;121(6):1311-2.e2.

Lagarrigue-Charbonnier M, Rossant F, Bloch I *et al.* Segmentation of retinal vessels in adaptive optics images for assessment of vasculitis. 2016 Sixth International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA). Presented at the 2016 Sixth International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA), 2016:1-6. Doi: 10.1109/IPTA.2016.7821037

Paques M, Meimon S, Rossant F *et al.* Adaptive optics ophthalmology: Application to age-related macular degeneration and vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:1-16.